

DERWENT-ACC-NO: 1986-011608

DERWENT-WEEK: 198602

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Anti-thrombotic fat emulsion
infusion soln. - comprises
docosa:hexa:enoic acid (ester)
vegetable oil, emulsifier
and water

PATENT-ASSIGNEE: NIPPON LIGHT METAL CO[NIMI]

PRIORITY-DATA: 1984JP-0091068 (May 9, 1984)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PAGES	PUB-DATE	
LANGUAGE		MAIN-IPC	
JP 60237017 A		November 25, 1985	N/A
004	N/A		
JP 94015469 B2		March 2, 1994	N/A
000	A61K 031/20		

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
APPL-DATE		
JP 60237017A	N/A	
1984JP-0091068	May 9, 1984	
JP 94015469B2	N/A	
1984JP-0091068	May 9, 1984	
JP 94015469B2	Based on	JP 60237017
N/A		

INT-CL (IPC): A61K009/10, A61K031/20 , A61K031/215

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 60237017A

BASIC-ABSTRACT:

Soln. comprises docosa:hexa:enoic acid or esters or mixt.
vegetable oil, an
emulsifier, and water. Specifically, the docosa:hexa:enoic
acid ester is
doco:hexa:enoic acid triglyceride or ethyl esters.

Examples of docohexaenoic acid esters include triglyceride of said fatty acid or lower alkyl esters, e.g. ethyl ester. Triglyceride may be obtd. from fish oil by sepn. and purificn.. Lower alkyl esters may be obtd. by reacting fatty acid with lower alcohol according to known methods or by reacting triglyceride with lower alcohol. Conventionally used vegetable oil or emulsifier may be applied without limitation. Examples of vegetable oil include purified soybean oil, safflower oil etc. and as emulsifier, purified yolk lecithin, purified soybean lecithin etc. are used. A suitable amt. of emulsion stabiliser or emulsion accelerator, for example, glycerin, oleic acid etc. may be added to the infusion soln.

USE/ADVANTAGE - Improved adipose infusion soln. which is nutritiously balanced.
The infusion soln. has anti-thrombus activities.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS: ANTI THROMBUS FAT EMULSION INFUSION SOLUTION
COMPRISE DOCOSA HEXA
ENOIC ACID ESTER VEGETABLE OIL EMULSION WATER

DERWENT-CLASS: B05

CPI-CODES: B04-B01B; B04-B01C1; B10-C04E; B10-G02;
B12-H02; B12-M03; B12-M09;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M1 *02*

Fragmentation Code

M423 M431 M782 M903 P813 R022 V406 V780

Chemical Indexing M2 *01*

Fragmentation Code

H7 H723 J0 J011 J013 J171 J271 J273 M210 M211
M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M226 M231
M232 M233 M262 M272 M281 M283 M313 M320 M321 M332
M343 M383 M391 M416 M431 M782 M903 P813 R022

Chemical Indexing M2 *03*

Fragmentation Code

B415	B701	B713	B720	B815	B831	H1	H181	H721	H722
J0	J012	J2	J272	K0	L7	L722	M210	M211	M225
M231	M262	M273	M282	M283	M312	M313	M321	M332	M342
M343	M383	M392	M411	M431	M510	M520	M530	M540	M620
M782	M903	M910	P813	Q616	R022	V0	V771		

Chemical Indexing M6 *04*

Fragmentation Code

M903	P813	Q616	R022	R111	R232	R319
------	------	------	------	------	------	------

UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-NUMBERS: 1833U

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1986-004950

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 昭60-237017

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)11月25日

A 61 K 8/10
31/20

A C B

6742-4C
7330-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 脂肪輸液剤

⑯ 特 願 昭59-91068

⑰ 出 願 昭59(1984)5月9日

⑱ 発 明 者 若 林 利 生 多摩市永山5丁目30番30-2
 ⑱ 発 明 者 岡 本 和 男 東京都府中市美好町1丁目20番地の4
 ⑱ 発 明 者 金 沢 昭 夫 鹿島市西田3丁目22番4号
 ⑲ 出 願 人 日本軽金属株式会社 東京都港区三田3丁目13番12号
 ⑳ 代 理 人 弁理士 西村 公佑

明 細 書

1. 発明の名称

脂肪輸液剤

2. 特許請求の範囲

(1) ドコサヘキサエン酸若しくはそのエステルまたはそれらの混合物、植物油、乳化剤および水からなる脂肪輸液剤。

(2) ドコサヘキサエン酸エステルは、ドコサヘキサエン酸トリグリセライドまたはエチルエステルである特許請求の範囲第1項記載の脂肪輸液剤。

(3) ドコサヘキサエン酸若しくはそのエステルまたはそれらの混合物5～20v/v%、植物油1～19v/v%、乳化剤1～24v/v%および水(残部)からなる特許請求の範囲第1項または第2項記載の脂肪輸液剤。

(4) 抗血栓性薬剤である特許請求の範囲第1項記載の脂肪輸液剤。

3. 発明の詳細な説明

1. 発明の背景

発明の分野

本発明は改善された脂肪輸液剤に関する。

更に詳しくは本発明はドコサヘキサエン酸および(または)そのエステルを含む脂肪輸液剤に関するものである。

先行技術およびその問題点

脂肪輸液剤は、脂質、乳化剤および水からなる乳剤であり、従来の脂肪輸液剤は脂質成分として精製大豆油等の植物油を使用していた。植物油は、オレイン酸、パルミチン酸、リノール酸、リノレイン酸、ステアリン酸等炭素原子数18以下の脂肪酸を豊富に含んでいるが、炭素原子数が20以上の脂肪酸を含んでいない。ところがヒトの血漿や細胞には、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸等炭素原子数が20以上の脂肪酸も多く含まれているので植物油を脂質成分とする従来の脂肪輸液剤は栄養学的にみてバランスのとれていない不満足なものであった。

II. 発明の目的

そこで本発明の目的は、栄養学的にバランスの

特開昭60-237017(2)

とれた改竄された脂肪輸液剤を提供することにある。

さらに本発明の他の目的は、抗血栓作用を有する脂肪輸液剤を提供することにある。

本発明者等は、鋭意研究を重ねた結果、ドコサヘキサエン酸および（または）そのエステルを含む脂肪輸液剤の調製に成功し、さらに該脂肪輸液剤が抗血栓作用を有することを知り本発明を完成した。

本発明によれば、ドコサヘキサエン酸若しくはそのエステルまたはそれらの混合物、植物油、乳化剤および水からなる脂肪輸液剤が提供される。

さらに本発明によれば、ドコサヘキサエン酸若しくはそのエステルまたはそれらの混合物5～20w/v%、植物油1～19w/v%、乳化剤1～2w/v%および水（残部）からなる脂肪輸液剤が提供される。

さらに本発明によれば抗血栓性製剤である脂肪輸液剤が提供される。

Ⅲ. 発明の具体的な説明

3

ペンタエン酸やドコサヘキサエン酸およびそれらのエステルを豊富に含有するので本発明の脂質成分として特に好適である。いわし油のような魚油を経験的検討の成分として安全に使用しうることは従来の特許から予想することができない驚くべき事実である。

本発明で使用する植物油および乳化剤としては、従来使用されていたものが特に限定なしに使用可能である。

例えば、植物油としては精製大豆油、サフラワー油等が使用され、乳化剤としては、精製卵黄レシチン、精製大豆レシチン等が使用される。

本発明の脂肪輸液剤においてはさらに、乳化安定剤または乳化促進剤としてグリセリン、オレイン酸等の適量を添加することができる。

本発明の脂肪輸液剤において、各成分の割合には特に制限はないが、ドコサヘキサエン酸若しくはそのエステルまたはそれらの混合物5～20w/v%、植物油1～19w/v%、乳化剤1～2w/v%および水（残部）が望ましい。乳化安定剤また

本発明は、ドコサヘキサエン酸若しくはそのエステルまたはそれらの混合物、植物油、乳化剤および水からなる脂肪輸液剤に関する。

本発明の脂肪輸液剤はドコサヘキサエン酸若しくはそのエステルまたはそれらの混合物を含有することに特徴を有する。本発明で使用するドコサヘキサエン酸のエステルとしては該脂肪酸のトリグリセリドまたは低級アルキルエステル（例えばエチルエステル）等が好ましい。トリグリセリドは魚油中に存在するものを分離し精製して使用することができ、低級アルキルエステルは、市販に従って該脂肪酸と低級アルコールを反応させるか或いはトリグリセリドを低級アルコールと反応させるエステル交換によって得られる。

本発明においてはドコサヘキサエン酸またはそのエステルの2種以上を混合して使用することもできる。その場合、混合物として、いわし油、たら油、いか油、さば油、オキアミ油等の魚油を使用することができ、生体に対して副作用の少ない精製魚油が好ましい。精製いわし魚油はエイコサ

4

は乳化促進剤は通常1～5w/v%の範囲である。

本発明の輸液剤には不飽和脂肪酸の酸化を防止するためにビタミンEを添加してもよく、この場合にも該輸液剤の脂肪粒子は破壊されず極めて安定である。

本発明の脂肪輸液剤は市法に従って調製される。即ち、所定量の各成分を混合し、アルカリを加えたのちホモミキサーで均一に分散させ、注射用蒸留水を加え、高圧噴射式乳化機で乳化し、脂肪輸液剤とする。この輸液剤をプラスチック製バッグに分注したのち高圧滅菌滅菌処理し、フィルムで真空包装して製品とする。

Ⅳ. 発明の具体的な作用効果

本発明の脂肪輸液剤は、栄養学的に必要な脂肪酸をバランスよく含有しているので栄養補助液として優れている。

さらに本発明の脂肪輸液剤は、ドコサヘキサエン酸またはそのエステルを含有しているので血小板凝集阻害作用を有し、抗血栓症薬としても有用である。

6

特開昭60-237017(S)

さらに本発明の脂肪輸液剤はドコサヘキサエン酸エステルのように不飽和脂肪酸のトリグリセリドを含有しているのも血中コレステロールを低下させ、動脈硬化の予防または治療に有用である。次に実施例および試験例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1

4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸エチルエステル 40g, 精製大豆油 30g, 精製卵黄レシチン 40g, オレイン酸 20g, 濃グリセリン 100g, 0.1N-苛性ソーダ 40ml を加え、ホモミキサーで分散させたのち、注射用蒸留水を加え全液量を 4L とする。これを高圧噴射式乳化機にて乳化し、脂質乳液を調製する。該脂質乳液を 2000ml ずつプラスチック製バッグに分注したのち、121℃、20 分間の高圧蒸気滅菌処理して脂肪輸液剤とする。滅菌後、OV (oriented vinylon) - フィルム (ユニチカ社製) で真空包装して製品とする。

実施例 2

7

ステリルエステル	0.84
トリグリセリド	36.80
遊離脂肪酸	48.52
ステロール	0.53

試験例

血小板凝集抑制作用

ウイスター (Wistar) 系雄性ラット 310g 前後のもの 12 匹に頸静脈にカテーテルを留置した。そのうち 4 匹には頸静脈より 7 日間毎日 10μl/%大豆油を含有する市販の脂肪輸液剤 (対照) 12ml を毎日 3 時間連続注入し、これに加えて毎日固形粉末飼料 (C 5-2 日本クレア (株) 製) 14g を 7 日間毎日経口投与した。残りの 8 匹を 2 等分し、頸静脈より同様に、7 日間毎日実施例 1、および 2 で得られた脂肪輸液剤 12ml をそれぞれ 3 日間連続注入し、これに加えて同じく固形粉末飼料 15.14g を 7 日間毎日経口投与した。各群とも最終の頸静脈採血後約 20 時

間脂肪液中 4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸 10% を含有し、脂質量は、表 1 に示される高圧に精製されたいわし魚油 120g, 精製大豆油 280g, 精製卵黄レシチン 40g, オレイン酸 20g, 濃グリセリン 100g, 0.1N-苛性ソーダ 40ml を加え、ホモミキサーで分散させたのち、注射用蒸留水を加え全液量を 4L とする。これを高圧噴射式乳化機にて乳化し、魚油 30μl/% を含有する脂質乳液を調製する。この乳液を 2000ml ずつプラスチック製バッグに分注したのち、121℃、20 分間の高圧蒸気滅菌処理して脂肪輸液剤とする。滅菌後、OV (oriented vinylon) - フィルム (ユニチカ社製) で真空包装して製品とする。

表 1

精製いわし油中の脂肪組成

脂 質	含量 (%)
炭化水素	3.61

8

間経過した時点で 5% ネプタール麻酔下、腹部大動脈より 20G 注射針を用い 3.0% クエン酸ソーダ 0.5ml を入れたシリンジに 4.5ml 採血し、常法に従って、血小板数 50 万個/μl の PRP を作成した。各ラットの PRP 225μl をキュベットに分注し、5 分間 37℃ に加温後、凝集強抑制剤であるコラゲン (750μg/ml) 25μl を添加してアグロメターを形成して血小板凝集率を測定した。結果は、表 2 に示す如く実施例 1 および 2 の脂肪輸液剤を投与した群では平均の凝集率がそれぞれ 54.3% および 59.4% であり、対照の場合の 88.3% に比べ、血小板凝集が危険率 5% (t 検定) で有意に抑制されていることが明らかとなった。血栓形成についてはラット (雄) を用いて調べた結果、実施例 1、および 2 の脂肪輸液剤は極めて安全であることが判明した。

表 2

脂肪輸液剤	供試ラット 番号	血小板凝集率	平均凝集率
実施例 1	1	57.5	54.3
	2	50.7	
	3	52.0	
	4	56.8	
実施例 2	5	54.7	59.4
	6	60.6	
	7	61.9	
	8	60.5	
対照	9	74.6	68.3
	10	63.9	
	11	70.6	
	12	63.9	

11

特開明60-237017(4)

実施例 1、2 および対照の脂肪輸液剤を雄性ラットに頸静脈から投与速度 5 ml/kg/h で投与して急性毒性を測定した。結果を表 3 に示す。表 3 から明らかなように本発明の脂肪輸液剤は極めて安全な製剤である。

表 3

脂肪輸液剤	致死量 (ml/kg)
実施例 1	362
" 2	362
対照	355

特許出願人

代理人 弁護士

テルモ株式会社

西村 公



12

昭 61 5. 6 発行

第3部門2)

正 誤 表

(昭和61年5月6日発行)

特 公 開 番 号	分 類	識別記号	個 所	誤	正
昭61-44900	C 07 K 15/04		発明者住所 (?番目)	枚方市北中振 1-24-9 ミドリ十字緑風寮	枚方市北中振 1-24-9 ミドリ十字緑風寮 ✓
昭60-237017	A 61 K 9/10	A C B	出願人名称 及び住所 (目次とも)	日本軽金属株式会社 東京都港区三田3丁 目1.3番12号	チルモ株式会社 東京都渋谷区幡ヶ谷 2丁目44番1号